

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 121 549**

21 Número de solicitud: 9602522

51 Int. Cl.⁶: C07D 305/14

C07D 407/12

A61K 49/00

A61K 41/00

12

ADICION A LA PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **29.11.96**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.98**

Fecha de concesión: **09.04.99**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **16.06.99**

45 Fecha de publicación del folleto de patente:
16.06.99

61 Número de solicitud de la patente principal:
9502361

73 Titular/es:
**Consejo Superior Investigaciones Científicas
Serrano, 117
28006 Madrid, ES**

72 Inventor/es: **Amat Guerri, Francisco;
Souto, André;
Acuña Fernández, Alberto Ulises;
Andreu Morales, José Manuel;
Barasoain Blasco, M^a Isabel y
Abal, Miguel**

74 Agente: **No consta**

54 Título: **Caracterización complementaria a la patente nº 9502361: "Derivados fluorescentes de paclitaxel y docetaxel con actividad antineoplásica".**

57 Resumen:
Caracterización complementaria a la patente nº 9502361: "Derivados fluorescentes de paclitaxel y docetaxel con actividad antineoplásica".
La presente invención se refiere a la sintetización de derivados intensamente fluorescentes de paclitaxel y docetaxel cuya actividad biológica y solubilidad a nivel celular son especialmente adecuados para que dichos derivados se puedan usar como colorantes de microscopía de fluorescencia específicos de los microtúbulos del citoesqueleto en células y otros organismos vivos. Estos derivados tienen múltiples aplicaciones en el análisis de la anatomía celular y en el diagnóstico clínico.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 121 549 B1

ESPAÑOLA DE PATENTES

OFICINA



Y MARCAS

P 9602522

DATOS DE PRIORIDAD

(31) NUMERO

(32) FECHA

(33) PAIS

A2

(12) CERTIFICADO DE ADICION

(21) NUMERO DE SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACION

29 NOV. 1996

(71) SOLICITANTE(S) Consejo Superior Investigaciones Científicas NACIONALIDAD Española

DOMICILIO Serrano, 117 28006 MADRID

(72) INVENTOR(ES) Amat Guerri, Francisco; Souto, Andre; Acuña Fernández, Alberto Ulises; Andreu Morales, José Manuel; Barasoain Blasco, Ma Isabel; y Abal, Miguel

(73) TITULAR(ES) Consejo Superior Investigaciones Científicas

(11) N.º DE PUBLICACION

(45) FECHA DE PUBLICACION

(62) PATENTE PRINCIPAL

GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(51) Int. Cl. ⁶ C07D 305/14, 407/12, A61K 49/00, 41/00

(54) TITULO

Caracterización complementaria a la patente nº 9502361 Derivados fluorescentes de paclitaxel y docetaxel con actividad antineoplásica

(57) RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)

Caracterización complementaria a la patente nº 9502361 Derivados fluorescentes de paclitaxel y docetaxel con actividad antineoplásica

La presente invención se refiere a la sintetización de derivados intensamente fluorescentes de paclitaxel y docetaxel cuya actividad biológica y solubilidad a nivel celular son especialmente adecuados para que dichos derivados se puedan usar como colorantes de microscopía de fluorescencia específicos de los microtúbulos del citoesqueleto en células y otros organismos vivos. Estos derivados tienen múltiples aplicaciones en el análisis de la anatomía celular y en el diagnóstico clínico.



CARACTERIZACION COMPLEMENTARIA A LA PATENTE Nº 9502361 DERIVADOS FLUORESCENTES DE PACLITAXEL Y DOCETAXEL CON ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA

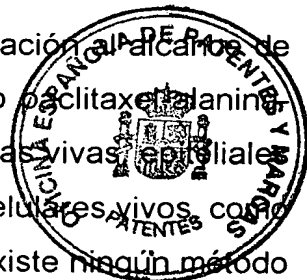
5 Descripción

En la patente principal (patente española nº 9502361, de fecha 29.11.95) se mencionan ciertos derivados fluorescentes de paclitaxel y docetaxel que conservan la actividad anticancerígena de las moléculas de partida y que, además, emiten
10 intensa fluorescencia. Algunos de los derivados fluorescentes de paclitaxel y docetaxel descritos en dicha patente poseen una propiedad excepcional, traspasan con facilidad la membrana celular externa y se unen de forma permanente a los microtúbulos del citoesqueleto celular conservando la intensa fluorescencia. Esto hace que sea posible utilizar estos derivados específicos de
15 paclitaxel y docetaxel en concentraciones muy bajas, por debajo de micromolares. Los inventores de esta patente han descubierto que en estas condiciones los microtúbulos del citoesqueleto celular y cualquier estructura celular conteniendo tubulinas α y β (cilios, flagelos, etc.) permanecen estructural y funcionalmente
20 intactos, pese a que son perfectamente observables a través de la intensa emisión de fluorescencia del derivado de paclitaxel o docetaxel que se encuentra unido específicamente a dichas estructuras.

Esto hace posible que la célula o el organismo celular siga desarrollando todas sus funciones biológicas sin alteración (crecimiento, reproducción, metabolismo, movilidad, etc.). Como, simultáneamente, la parte fluorescente del
25 derivado mantiene la intensa luminosidad, este método permite observar y caracterizar la célula u organismo mediante técnicas de detección y visualización de la intensidad de la luz emitida.

En esta forma, los derivados fluorescentes citados de paclitaxel y docetaxel se pueden utilizar como nuevos colorantes específicos celulares de fluorescencia,
30 de uso simple y directo, apropiados para la tinción de una gran variedad de células y organismos sin alterar su viabilidad.

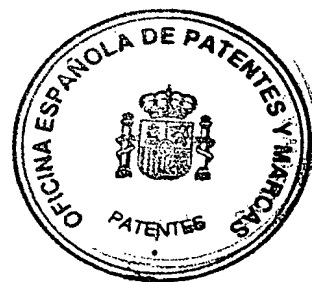
A título ilustrativo, y sin que sea considerado como limitación alguna de la presente patente, se indica que se ha aplicado el derivado de paclitaxel con fluoresceína en la tinción fluorescente de microtúbulos en células vivas, epiteliales
35 y de tejido nervioso, así como en la tinción de organismos unicelulares vivos, como el *Trypanosoma cruci*. Hay que destacar que actualmente no existe ningún método



comercialmente disponible para la tinción fluorescente de los microtúbulos del citoesqueleto que permita observar las células u organismos *in vivo*, es decir, sin alterar sus funciones vitales.

Esta novedosa y excepcional propiedad de los derivados fluorescentes de paclitaxel y docetaxel es el fundamento de las siguientes aplicaciones:

- a) nuevos métodos de análisis y diagnóstico de enfermedades relacionadas con organismos celulares dotados de cilios y/o flagelos, fácilmente identificables a través de la observación y detección de sus sistemas característicos de microtúbulos y de su evolución temporal;
- 10 b) nuevos métodos, de análisis y diagnóstico de enfermedades en las que se producen alteraciones o destrucción del sistema y tejidos nerviosos, fácilmente identificables a través de la observación y detección de los sistemas característicos de microtúbulos;
- c) nuevos métodos de estudio, clasificación, observación y seguimiento de
- 15 cualquier célula u organismo celular que contenga microtúbulos o tubulinas α y β .

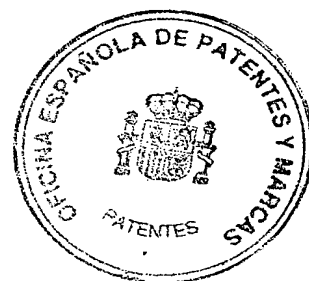


Reivindicaciones

1) **CARACTERIZACION COMPLEMENTARIA A LA PATENTE Nº 9502361 DERIVADOS FLUORESCENTES DE PACITAXEL Y DOCETAXEL CON ACTIVIDAD ANTINEOPLASICA** caracterizados porque las propiedades del grupo cromóforo existente en su molécula son adecuadas para la fabricación de un producto que se aplica, mediante técnicas ópticas de fluorescencia, en la observación, clasificación y seguimiento de células u organismos celulares vivos, sin alteración de sus funciones biológicas, mediante la tinción específica fluorescente de su citoesqueleto, flagelos, cilios, u otras estructuras que contienen, o están asociadas a, microtúbulos.

2) Derivados de los taxanos paclitaxel y docetaxel según la reivindicación 1, caracterizados porque sus propiedades químicas y fluorescentes son adecuadas para la fabricación de un producto utilizable en nuevos métodos de análisis y diagnóstico de enfermedades producidas por microorganismos unicelulares, por alteraciones del tejido nervioso y, en general, por cualquier proceso físico, químico y/o biológico que pueda detectarse a través de la observación específica del sistema de microtúbulos y de sus cambios y transformaciones.

20



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.